

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/EP2003/008369



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 031335woMemh	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP2003/008369	International filing date (day/month/year) 29 July 2003 (29.07.2003)	Priority date (day/month/year) 30 July 2002 (30.07.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC B01D 9/02		
Applicant HOFFMANN, Kurt		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 4 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I.  Basis of the report
- II  Priority
- III  Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV  Lack of unity of invention
- V  Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI  Certain documents cited
- VII  Certain defects in the international application
- VIII  Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 25 February 2004 (25.02.2004)	Date of completion of this report 22 October 2004 (22.10.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP2003/008369

## I. Basis of the report

## 1. With regard to the elements of the international application:\*

- the international application as originally filed  
 the description:

pages \_\_\_\_\_ 1-32 \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

- the claims:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19)  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_ 1-21 \_\_\_\_\_, filed with the letter of 28 September 2004 (28.09.2004)

- the drawings:

pages \_\_\_\_\_ 1/12-12/12 \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

- the sequence listing part of the description:

pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

## 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).  
 the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).  
 the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

## 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- contained in the international application in written form.  
 filed together with the international application in computer readable form.  
 furnished subsequently to this Authority in written form.  
 furnished subsequently to this Authority in computer readable form.  
 The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.  
 The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4.  The amendments have resulted in the cancellation of:

- 'the description, pages \_\_\_\_\_  
 the claims, Nos. \_\_\_\_\_  
 the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5.  This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP2003/008369

**IV. Lack of unity of invention**

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- restricted the claims.
- paid additional fees.
- paid additional fees under protest.
- neither restricted nor paid additional fees.

2.  This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- complied with.
- not complied with for the following reasons:

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- all parts.
- the parts relating to claims Nos. \_\_\_\_\_ 1-16, 19, 21 \_\_\_\_\_

**INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT**

International application No.

PCT/EP 03/08369

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV

D1: US-A-5 011 663

D2: DE-A-30 09 763 (appended)

The present international application does not meet the requirements of PCT Rule 13.1 and 13.2 ("requirement of unity of invention"):

1. The **shared features** of independent claims 13 and 17 define a device in which a plurality of samples vessels are arranged on a sample support and each sample vessel has at least one partial region that is separated from the remaining sample vessel by lateral intermediate walls, the lateral intermediate walls being lower towards the top than the lateral walls of the sample vessel. Such devices are **not novel**, however, but are known, for example, from publication D1 (cf. claim 1). The subjects defined in claims 13 and 17 are therefore not so linked as to form a single general **inventive concept**.
  
2. The subject matter of claim 3 does not comprise all the features of claim 1 and is therefore an independent claim pursuant to PCT Rule 6.4(a). The same applies to claim 20, which is considered independent from claim 19. Whereas the subjects of claims 1 and 3 form a shared inventive concept (cf. Box V, point 1 of this examination report), this does not apply to the subjects of claims 19 and 20 (cf. Box V, point 3 of this examination report).

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 03/08369

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV

3. The present set of claims thus comprises three groups of subjects which do not meet the requirements of PCT Rule 13.1 and 13.2:

Group 1: comprising independent method claims 1 and 3, independent device claim 13, independent product claim 19, independent use claim 21, and dependent claims 2, 4-12 and 14-16;

Group 2: comprising independent device claim 17, independent use claim 21 and dependent claim 18;

Group 3: comprising independent product claim 20 and independent use claim 21.

4. Since no additional examination fees were paid, the examination is based on the subject matter first indicated in the claims, that is, the subject matter defined in Group 1.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/EP 03/08369

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-16, 21	YES
	Claims	19	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-16, 21	YES
	Claims	19	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-16, 19, 21	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

1. It is assumed that, in claim 13, a continuous circumferential rim is meant (PCT Article 6).
2. The crystallisation of macromolecules such as, for example, proteins has hitherto been carried out, as is described in the application, by "hanging drop" or "sitting drop" methods, wherein the systems are sealed by, for example, siliconised glass lids or self-adhesive films. The preparation of the system and the introduction of the macromolecule solution as a drop into the system is, however, relatively complicated. The claimed method intends to simplify this. To this end, the drop is introduced in the middle phase of a three-phase system. There, the drop is stabilised and supported, whilst the diffusion of water out of the drop through the middle phase into the lower phase which receives the water leads to the saturation of the drop. The upper phase protects the system against the environment. Since this procedure cannot be derived from the available documents either alone or in combination, claim 1 meets the requirements of PCT Article 33(2) to (4).

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP 03/08369

3. Claim 13 relates to a specially formed vessel which comfortably allows the method according to claim 1 to be carried out simultaneously in parallel units. The device is not anticipated by the available documents. The device disclosed in publication D1 lacks the continuous circumferential rim which is higher than the openings of the sample vessel (cf. point 1 above) and allows a simple and time-saving introduction of the uppermost phase. A corresponding modification of the device as per D1 cannot be considered obvious, since there is no motivation therefor. Claim 13 therefore meets the requirements of PCT Article 33(2) to (4).
3. Three-phase systems as per claim 19 may occur in nature, but are in any case known from publication D2 (cf. example 1). Claim 19 does not meet the requirements of PCT Article 33(2).
4. Insofar as it relates to the use of a novel and inventive method or a novel and inventive device, claim 21 also meets the requirements of PCT Article 33(2) to (4).
5. The requirements of PCT Article 33(2) to (4) are also considered to be met by the claims that are dependent on claims 1 and 13.

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM**  
**GEBIET DES PATENTWESENS**

**PCT**

REC'D 25 OCT 2004

WPO

PCT

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT**

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 031335wo/Mc/sto	<b>WEITERES VORGEHEN</b>	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08369	Internationales Anmelde datum (Tag/Monat/Jahr) 29.07.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 30.07.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK B01D9/02		
Anmelder HOFFMANN, Kurt		

1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
  
2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.
 

Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

Diese Anlagen umfassen insgesamt 4 Blätter.
  
3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
  - I  Grundlage des Bescheids
  - II  Priorität
  - III  Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
  - IV  Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
  - V  Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
  - VI  Bestimmte angeführte Unterlagen
  - VII  Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
  - VIII  Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags  25.02.2004	Datum der Fertigstellung dieses Berichts  22.10.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde   Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 eprmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter  Persichini, C Tel. +49 89 2399-8617



**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER  
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08369

**I. Grundlage des Berichts**

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):

**Beschreibung, Seiten**

1-32 in der ursprünglich eingereichten Fassung

**Ansprüche, Nr.**

1-21 eingegangen am 29.09.2004 mit Schreiben vom 28.09.2004

**Zeichnungen, Blätter**

1/12-12/12 in der ursprünglich eingereichten Fassung

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:
- Zeichnungen, Blatt:

# INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP 03/08369

5.  Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).  
*(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)*
6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

## IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
- die Ansprüche eingeschränkt.
  - zusätzliche Gebühren entrichtet.
  - zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
  - weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2.  Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
- erfüllt ist.
  - aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:
- alle Teile.
  - die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. 1-16, 19, 21 beziehen.

## V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung  
Neuheit (N) Ja: Ansprüche 1-16, 21  
Nein: Ansprüche 19
- Erfinderische Tätigkeit (IS) Ja: Ansprüche 1-16, 21  
Nein: Ansprüche 19,
- Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) Ja: Ansprüche: 1-16, 19, 21  
Nein: Ansprüche:

## 2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

D1: US-A-5 011 663  
D2: DE-A-30 09 763 (beiliegend)

**Zu Punkt IV**

Die vorliegende internationale Anmeldung erfüllt nicht die Erfordernisse der Regel 13.1 und 2 PCT ("Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung"):

1. Die **gemeinsamen Merkmale** der unabhängigen Ansprüche **13 und 17** definieren eine Vorrichtung, bei der eine Vielzahl von Probengefäßen zu einem Probenträger angeordnet sind und bei der in jedem Probengefäß mindestens ein Teilbereich vorhanden ist, der von dem übrigen Probengefäß durch seitliche Zwischenwände abgetrennt ist, wobei die seitlichen Zwischenwände nach oben hin niedriger sind als die seitlichen Wände des Probengefäßes. Solche Vorrichtungen sind aber **nicht neu** sondern z.B. aus der Schrift D1 (vgl. Anspruch 1) bekannt. Die in den unabhängigen Ansprüchen 13 und 17 definierten Gegenstände sind daher untereinander nicht in der Weise verbunden, dass sie eine einzige allgemeine **erfinderische Idee** verwirklichen.
2. Der Gegenstand des Anspruchs 3 umfasst nicht sämtliche Merkmale des Anspruchs 1 und ist daher gemäß Regel 6.4(a) PCT ein unabhängiger Anspruch. Das gleiche gilt für Anspruch 20, der als unabhängig von Anspruch 19 anzusehen ist. Während jedoch die Gegenstände der Ansprüche 1 und 3 eine gemeinsame erfinderische Idee verwirklichen (vgl. Punkt V, Ziffer 1 dieses Prüfungsberichts), trifft dies für die Gegenstände der Ansprüche 19 und 20 nicht zu (vgl. Punkt V, Ziffer 3 dieses Prüfungsberichts).
3. Der vorliegende Anspruchssatz umfasst somit drei Gruppen von Gegenständen, die die Anforderungen der Regel 13.1 und 2 PCT nicht erfüllen:  
Gruppe 1, gebildet durch die unabhängigen Verfahrensansprüche 1 und 3, den unabhängigen Vorrichtungsanspruch 13, den unabhängigen Produktanspruch 19, den unabhängigen Verwendungsanspruch 21 und die abhängigen Ansprüche 2, 4-12 und 14-16;  
Gruppe 2, gebildet durch den unabhängigen Vorrichtungsanspruch 17, den unabhängigen Verwendungsanspruch 21 und den abhängigen Anspruch 18;  
Gruppe 3, gebildet durch den unabhängigen Produktanspruch 20 und den unabhängigen Verwendungsanspruch 21.

4. Da keine zusätzliche Prüfungsgebühr bezahlt wurde, wird der Prüfung der in den Ansprüchen zuerst genannte Gegenstand, d.h. der in der Gruppe 1 definierte Gegenstand, zugrunde gelegt.

**Zu Punkt V**

1. Es wird angenommen, dass in Anspruch 13 ein durchgängiger, umlaufender Rand gemeint ist (Art. 6 PCT).
2. Die Kristallisation von Makromolekülen, wie z.B. Proteinen, wird bisher, wie in der Anmeldung beschrieben, mit "Hanging Drop" oder "Sitting Drop" Methoden durchgeführt, wobei die Systeme durch z.B. silikonisierte Glasdeckel oder selbstklebende Folien verschlossen werden. Die Vorbereitung des Systems und die Einbringung der Makromolekülösung als Tropfen in das System ist dabei relativ aufwendig. Dies soll durch das beanspruchte Verfahren vereinfacht werden. Dazu wird der Tropfen in die mittlere Phase eines Dreiphasensystems eingeführt. Dort wird der Tropfen stabilisiert und gestützt, während Diffusion von Wasser aus dem Tropfen durch die mittlere Phase in die Wasser aufnehmende untere Phase zur Sättigung des Tropfens führt. Die obere Phase schirmt das System gegen die Umgebung ab.  
Da dieses Vorgehen den vorliegenden Schriften weder im einzelnen noch in Zusammenschau zu entnehmen ist, erfüllt Anspruch 1 die Erfordernisse des Art. 33(2)-(4) PCT.
3. Anspruch 13 betrifft ein speziell geformtes Gefäß, welches auf bequeme Weise das gleichzeitige Durchführung des Verfahrens nach Anspruch 1 in parallelen Einheiten erlaubt. Die Vorrichtung wird durch die vorliegenden Schriften nicht vorweggenommen. Bei der in der Schrift D1 offenbarten Vorrichtung fehlt der gegenüber den Öffnungen des Probengefäßes erhöhte, durchgängige, umlaufende (vgl. Punkt V, Ziffer 1 dieses Prüfungsberichts) Rand, der ein einfaches und zeitsparendes Aufbringen der obersten Phase ermöglicht. Eine entsprechende Modifikation der Vorrichtung gemäß D1 kann nicht als naheliegende angesehen werden, da hierfür keine Motivation vorliegt. Anspruch 13 erfüllt daher die Erfordernisse des Art. 33(2)-(4) PCT.
3. Dreiphasensysteme gemäß Anspruch 19 dürften auch in der Natur vorkommen,

sind aber in jedem Fall aus der Schrift D2 (vgl. Beispiel 1) bekannt. Anspruch 19 erfüllt nicht die Erfordernisse des Artikels 33(2) PCT.

4. Sofern es die Verwendung eines neuen und erforderlichen Verfahrens bzw. einer neuen und erforderlichen Vorrichtung betrifft, erfüllt auch Anspruch 21 die Erfordernisse des Art. 33(2)-(4) PCT.
5. Für die von den Ansprüchen 1 und 13 abhängigen Ansprüche sind ebenfalls die Erfordernisse des Art. 33(2)-(4) PCT als erfüllt anzusehen.

### Patentansprüche

1. Verfahren zur Kristallisation von Makromolekülen in einem Dreiphasensystem unter Verwendung eines Gefäßes, enthaltend eine untere wässrige Phase, eine mittlere Phase und eine obere hydrophobe Phase mit geringerer Dichte als die untere wässrige Phase, wobei
  - eine wässrige Lösung der Makromoleküle in die mittlere Phase gegeben wird und eine vierte Phase bildet und inkubiert wird,
  - die wässrige Lösung der Makromoleküle eine vierte Phase bildet, die sich nicht unmittelbar mit der unteren Phase vermischt,
  - sich die vierte Phase solange nicht vollständig mit der unteren Phase vermischt, bis die Kristallisation in der vierten Phase oder an einer Phasengrenze zur vierten Phase einsetzt,
  - durch die obere Phase über die Dauer des Kristallisationsvorgangs im wesentlichen keine Diffusion von Wasser aus dem Gefäß stattfindet,
  - und die mittlere Phase so ausgewählt ist, dass eine Diffusion von Wasser von der vierten Phase in die untere Phase stattfindet.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die wässrige untere Phase durch eine hygrokopische Festphase ersetzt ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die untere Phase eine hygrokopische Flüssigphase ist.
4. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die vierte Phase nach Einbringen in das Gefäß zur Phasengrenze zwischen der unteren und mittleren Phase oder zur Phasengrenze zwischen der mittleren und oberen Phase wandert.
5. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das Gefäß so ausgestaltet ist, das die vierte Phase nicht in Kontakt mit der unteren Phase kommt.

- 2 -

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die vierte Phase in einer Ausbuchtung lokalisiert ist.
7. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die obere Phase Paraffinöl enthält.
8. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass die mittlere Phase Hydroxy-terminiertes Polydimethylsiloxan und/oder Phenylmethyl-Siliconöl enthält.
9. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die untere wässrige Phase Salze, Puffersubstanzen, Polymere und/oder organische Lösungsmittel enthält.
10. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung des Makromoleküls Salze, Puffersubstanzen, Polymere und/oder organische Lösungsmittel enthält.
11. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Makromoleküle Proteine, DNA, RNA, Komplexe von Makromolekülen, Proteinkomplexe, Protein/Ligandenkomplexe, DNA/Ligandenkomplexe, Protein/RNA-Komplexe, Protein/DNA-Komplexe, Viren oder Virenfragmente sind.
12. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Kristallisation durch optische Messverfahren, insbesondere mikroskopische Aufnahmen, Streulichtverfahren oder spektroskopische Methoden analysiert und/oder kontinuierlich verfolgt wird.
13. Vorrichtung zur Kristallisation von Makromolekülen, bei der eine Vielzahl von Probengefäßen (6, 16) zu einem Probenträger angeordnet sind, wobei der Probenträger einen durchgängigen Rand (2) aufweist, der höher angeordnet ist als die Öffnungen der Probengefäße und bei der in jedem Probengefäß (6, 16) mindestens ein Teilbereich (5, 15) vorhanden ist, der von dem übrigen Probengefäß durch seitliche Wände (3, 13) abgetrennt ist, wobei die seitlichen Wände in den Probengefäßen (3, 13)

nach oben hin niedriger sind als die seitlichen Wände des Probengefäßes (4, 14).

14. Vorrichtung nach Anspruch 13, wobei der Boden (1) der Teilbereich (5) auf derselben Höhe liegt wie der Boden der Probengefäße (6).
15. Vorrichtung nach Anspruch 13 und/oder 14, wobei der Boden des Probenträgers optisch homogen ist.
16. Vorrichtung zur Kristallisation von Makromolekülen nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass der Boden des Probenträgers optisch homogen ist und dass der Boden (1) der Teilbereiche (5) auf derselben Höhe liegt wie der Boden der Probengefäße (6).
17. Vorrichtung zur Kristallisation von Makromolekülen, bei der eine Vielzahl von Probengefäßen (6) zu einem Probenträger angeordnet sind, bei der in jedem Probengefäß (6) mindestens zwei Teilbereiche (5) vorhanden sind, die vom übrigen Probengefäß durch seitliche Wände (3) abgetrennt sind, wobei die seitlichen Wände (3) nach oben hin niedriger sind als die seitlichen Wände des Probengefäßes (4), wobei die seitliche Wand oder Wände mindestens eines Teilbereiches eine verschiedene Höhe aufweist.
18. Vorrichtung nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass der Boden des Probenträgers optisch homogen ist und das der Boden (1) der Teilbereiche (5) auf derselben Höhe liegt wie der Boden der Probengefäße (6).
19. Dreiphasensystem zur Kristallisation von Makromolekülen in einem Verfahren nach Anspruch 1, bei dem in einem Gefäß drei flüssige Phasen übereinander vorliegen, wobei diese eine untere wässrige Phase, eine mittlere Phase und eine obere hydrophobe Phase mit geringerer Dichte als die untere wässrige Phase sind.
20. Dreiphasensystem nach Anspruch 19, wobei die untere Phase durch eine hygrokopische Phase fester und/oder flüssiger Natur ersetzt ist.
21. Verwendung eines Verfahrens nach Anspruch 1 bis 12, der Vorrichtung nach einem der Ansprüche 13 bis 18 und/oder eines Dreiphasensystems

- 4 -

nach Anspruch 19 bis 20 zur automatisierten Kristallisation oder zum  
automatisierten Screening.